

⑤

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

d, 7/22
k, 15/10

DEUTSCHES PATENTAMT



⑫

Deutsche Kl.: 12 q, 24
30 h, 2/20

⑩

⑪

⑲

⑳

㉓

Offenlegungsschrift 2 160 103

Aktenzeichen: P 21 60 103.6

Anmeldetag: 3. Dezember 1971

Offenlegungstag: 3. August 1972

Ausstellungspriorität: —

㉔

Unionspriorität

㉕

Datum: 11. Januar 1971

㉖

Land: Schweiz

㉗

Aktenzeichen: 328-71

⑤4

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten

⑥1

Zusatz zu: —

⑥2

Ausscheidung aus: —

⑦1

Anmelder: F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG: Werth, A. van der, Dr.-Ing.; Lederer, F., Dipl.-Chem. Dr.;
Patentanwälte, 2000 Hamburg und 8000 München

⑦2

Als Erfinder benannt: Frick, Heinrich, Dr., Riehen; Halder, Niklaus, Dr.; Vogler, Willy, Dr.;
Oberwil (Schweiz)

DT 2 160 103

2160103
3. Dez. 1971

Dr. Ing. A. von der Werth
Dr. Franz Lederer
PATENTANWÄLTE

RAN 4213/69

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten

Es ist bekannt, dass man z.B. 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyltridecyl)-6-chromanol [α -Tocopherol] und dessen Abkömmlinge durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phitylbromid in Gegenwart von Zinkchlorid [Helv. Chim. Acta 21 (1938), 524] oder durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phytol in Gegenwart von Zinkchlorid und Essigsäure [J. Am. Chem. Soc. 61 (1939), 2618] herstellen kann. Man hat auch bereits Trimethylhydrochinon mit Isophytol in Gegenwart von Zinkchlorid und Chlorwasserstoff zu α -Tocopherol umgesetzt [Helv. Chim. Acta 49 (1966), 2304]. Des weiteren bekannt ist die Herstellung von α -Tocopherol durch Kondensation von Trimethylhydrochinon mit Phytol in Gegenwart von Zink und Salzsäure [Japanische Patentpublikation No. 31662/1970].

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man zu gas-chromatographisch wesentlich reineren Kondensationsprodukten gelangt, wenn man das betreffende Hydrochinon mit der Seiten-

209832/1206

BAD ORIGINAL

2160103

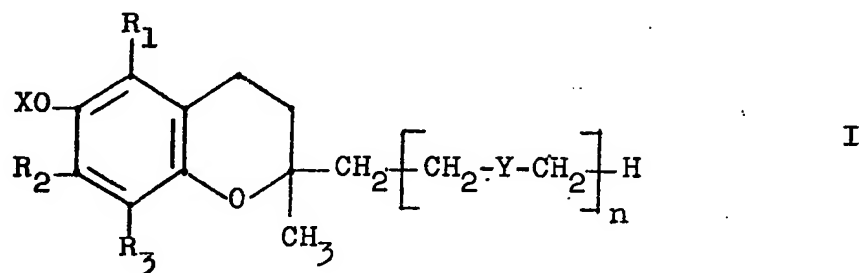
kettenkomponente in Gegenwart von Eisen oder Eisen(II)chlorid und Chlorwasserstoff kondensiert.

Der Chlorwasserstoff kann sowohl in gasförmiger als auch in gelöster Form vorliegen.

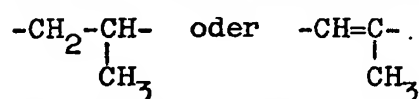
Das normalerweise verwendete Eisen wird zweckmässig in fein gepulverter Form eingesetzt. Es ist aber auch möglich, die Kondensation mit Hilfe von Eisen(II)chlorid und Chlorwasserstoff durchzuführen.

Verwendet man den Chlorwasserstoff in Form von wässriger Salzsäure, so empfiehlt es sich, vor Zugabe der Seitenkettenkomponente zum Reaktionsgemisch, das Wasser z.B. in Form des sich mit einem entsprechenden Lösungsmittel, beispielsweise mit Benzol oder Toluol, bildenden azeotropen Gemisches zu entfernen und den dabei eintretenden Verlust an Salzsäure wieder durch Zugabe von soviel Chlorwasserstoffsäure auszugleichen, dass das Reaktionsgemisch kongosauer bleibt.

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach ein Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der allgemeinen Formel



in der Y eine der Gruppen



darstellt, n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bezeichnet,

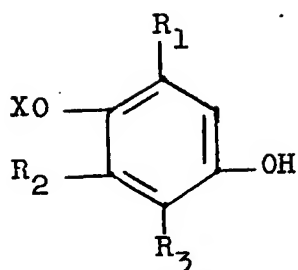
X Wasserstoff, einen Alkanoylrest oder

einen Aroylrest darstellt und R_1 , R_2 und R_3

Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen

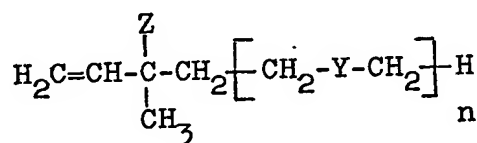
Formel



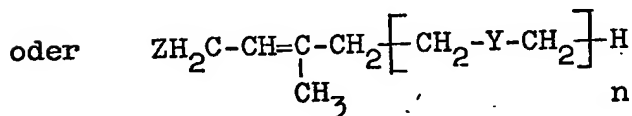
II

in der X , R_1 , R_2 und R_3 die oben gegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



III



IV

in denen Y und n die oben gegebene Bedeutung haben und Z Halogen oder eine gegebenenfalls mit einem Alkohol verätherte oder gegebenenfalls mit einer Säure veresterte Hydroxylgruppe darstellt,

in Gegenwart von Eisen oder Eisen(III)chlorid und Chlorwasserstoff kondensiert, und dass man das erhaltene Chromanderivat erwünschtenfalls verestert.

Die vorstehend genannten Alkanolyreste leiten sich vornehmlich von niederen Alkancarbonsäuren mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, z.B. von der Essig- oder Propion-säure, gegebenenfalls aber auch von höheren Alkancarbonsäuren mit 7 bis 20 Kohlenstoffatomen, z.B. von der Palmitin- oder Stearin-säure ab.

Die Aroylreste leiten sich vorzugsweise von aromatischen Carbonsäuren mit bis zu 11 Kohlenstoffatomen, z.B. von der Benzoe-, Toluy- oder Xylyl-säure ab.

2160103

Von den vier Halogenen Fluor, Chlor, Brom und Jod sind Chlor und Brom bevorzugt.

Eine in den Formeln III und IV vorhandene Hydroxylgruppe kann mit vorzugsweise niederen Alkanolen, z.B. mit Methanol, Aethanol oder Isopropanol veräthert oder mit vorzugsweise niederen Alkancarbonsäuren, z.B. mit Essigsäure oder mit aromatischen Carbonsäuren, z.B. mit Benzoesäure oder auch mit einer durch Alkyl oder Aryl substituierten Schwefelsäure, z.B. mit Methan- oder Toluol-sulfosäure verestert sein.

Die Kondensation wird zweckmässig in Gegenwart eines Lösungs- bzw. Verdünnungs-mittels durchgeführt. Als geeignet haben sich insbesondere gegebenenfalls halogenierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Trichloräthylen, Benzol, Chlorbenzol, Toluol oder Xylol erwiesen. Die Kondensation kann in irgendeinem zwischen der Raum- und der Siede-temperatur des Reaktionsgemisches liegenden Bereich durchgeführt werden. Der Reaktionsablauf kann durch Erhöhung der Temperatur beschleunigt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sowie die Kondensationskomponenten der Formeln III und IV sind bekannte Verbindungen.

Die Kondensation des Hydrochinons der Formel II mit der Seitenkettenkomponente der Formel III oder IV wird erfindungsgemäss z.B. in der Weise durchgeführt, dass man das Hydrochinon, zweckmässig in einem Lösungsmittel, vornehmlich in Toluol, suspendiert, die Suspension nach Zugabe von Eisenpulver mit Chlorwasserstoff begast, auf Siedetemperatur erhitzt und tropfenweise mit Isophytol versetzt. Das freiwerdende Wasser wird kontinuierlich abgetrennt, das unverbrauchte Eisenpulver abfiltriert. Das Filtrat wird anschliessend in an sich bekannter Weise z.B. wie folgt aufgearbeitet. Die klare Lösung wird eingeeengt. Das sich abscheidende Chromanderivat wird in einem Lösungsmittel, z.B. in Hexan, aufgenommen. Der Extrakt

209832/1206

2160103

wird zur Entfernung vorhandener Verunreinigungen zweckmässig mit 80 %igem wässrigem Methanol ausgeschüttelt und danach eingedampft. Das zurückbleibende Chromanderivat wird im Hochvakuum destilliert.

Es hat sich bei der vorstehend beschriebenen Kondensation als zweckmässig erwiesen, etwa molgleiche Mengen des Hydrochinons der Formel II und der Seitenkettenkomponente der Formel III oder IV zu verwenden oder einen kleinen Ueberschuss an Hydrochinon einzusetzen. Die Menge des verwendeten Eisens kann zwischen etwa 0,05 und etwa 1 g-Atom bezogen auf 1 Mol Hydrochinon der Formel II schwanken.

Als repräsentative Vertreter der erfindungsgemäss herstellbaren Chromanderivate mit gesättigter Seitenkette können genannt werden das:

- 5,7,8-Trimethyl-tocol [α -Tocopherol]
- 5,7-Dimethyl-tocol [ζ_2 -Tocopherol]
- 5,8-Dimethyl-tocol [β -Tocopherol]
- 7,8-Dimethyl-tocol : [γ -Tocopherol]
- 5-Methyl-tocol
- 7-Methyl-tocol [η -Tocopherol]
- 8-Methyl-tocol [ζ -Tocopherol]
- Tocol

Von den erfindungsgemäss erhältlichen Chromanderivaten mit ungesättigter Seitenkette sind insbesondere zu nennen das:

- 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,7,11-trienyl)-6-chromanol
- 5,8-Dimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,7,11-trienyl)-6-chromanol [ξ -Tocopherol]
- 7,8-Dimethyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,7,11-trienyl)-6-chromanol
- 8-Methyl-2-(4,8,12-trimethyl-trideca-3,7,11-trienyl)-6-chromanol.

209832/1206

Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren neben α -Tocopherol erhältlichen Tocale und die entsprechenden in der Seitenkette ungesättigten Verbindungen sind, unterschiedlich stark, Vitamin E wirksam.

Beispiel 1

117 g Trimethylhydrochinon (0,77 Mol) und 5,6 g Eisenpulver (0,10 g-Atom) werden in 255 ml Toluol suspendiert. Die Suspension wird unter Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückflussbedingungen zum Sieden erhitzt und tropfenweise mit 222 g Isophytol (0,75 Mol) versetzt. Das freigesetzte Wasser wird in einem Abscheider laufend abgetrennt. Nach beendetem Einlauf wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten nachgerührt, dann gekühlt und vom unumgesetzten Eisenpulver abfiltriert. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 1000 ml Hexan aufgenommen. Der Extrakt wird dreimal mit je 150 ml 80 %igem wässrigem Methanol ausgeschüttelt und anschliessend eingedampft. Das zurückbleibende rohe α -Tocopherol wird mit 200 g Essigsäureanhydrid 5 Stunden unter Rückflussbedingungen zum Sieden erhitzt. Das nach Abdestillieren des überschüssigen Essigsäureanhydrids zurückbleibende rohe α -Tocopherol-acetat wird anschliessend im Hochvakuum destilliert. Dabei wird gaschromatographisch praktisch reines α -Tocopherol-acetat gewonnen.

2160103

Beispiel 2

117 g Trimethylhydrochinon (0,77 Mol), 5,6 g Eisenpulver (0,10 g-Atom) und 30 ml konz. Salzsäure werden in 345 ml Toluol suspendiert. Das Wasser wird als Azeotrop abdestilliert. In die Suspension werden anschliessend in der Siedehitze innerhalb 4 Stunden 222 g Isophytol (0,75 Mol) und gleichzeitig 20 ml konz. Salzsäure eingetropft. Das Reaktionsgemisch wird danach in der Siedehitze erneut tropfenweise mit 30 ml konz. Salzsäure versetzt, 30 Minuten gerührt und, wie im Beispiel 1 beschrieben, zu gaschromatographisch praktisch reinem α -Tocopherol-acetat aufgearbeitet.

Beispiel 3

117 g Trimethylhydrochinon (0,77 Mol) und 5,6 g Eisenpulver (0,10 g-Atom) werden in 255 ml Toluol suspendiert. Die Suspension wird unter Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückflussbedingungen zum Sieden erhitzt und anschliessend unter Begasen mit Stickstoff innerhalb 4 Stunden tropfenweise mit 236 g Phitylchlorid (0,75 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird danach noch 30 Minuten nachgerührt und, wie im Beispiel 1 beschrieben, zu gaschromatographisch praktisch reinem α -Tocopherol-acetat aufgearbeitet.

2160103

Beispiel 4

117 g Trimethylhydrochinon (0,77 Mol) und 12,7 g wasserfreies Eisen(II)chlorid (0,10 Mol) werden in 600 ml Toluol suspendiert. Die Suspension wird unter Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückflussbedingungen zum Sieden erhitzt und anschliessend innerhalb 4 Stunden tropfenweise mit 222 g Isophytol (0,75 Mol) versetzt. Das freiwerdende Wasser wird mit Hilfe eines Abscheiders laufend ausgeschleust. Das Reaktionsgemisch wird danach noch 30 Minuten nachgerührt und, wie im Beispiel 1 beschrieben, zu gaschromatographisch praktisch reinem α -Tocopherol-acetat aufgearbeitet.

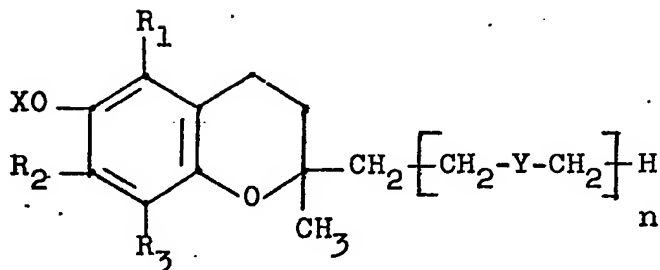
Beispiel 5

117 g Trimethylhydrochinon (0,77 Mol) und 5,6 g Eisenpulver (0,10 g-Atom) werden in 255 ml Toluol suspendiert. Die Suspension wird unter Einleiten von Chlorwasserstoff unter Rückflussbedingungen zum Sieden erhitzt und anschliessend innerhalb 4 Stunden tropfenweise mit 170 g 3,7,11-Trimethyldodeca-1-en-3-ol (0,75 Mol) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 30 Minuten nachgerührt und, wie im Beispiel 1 beschrieben, zu gaschromatographisch praktisch reinem 2,5,7,8-Tetramethyl-2-(4,8-dimethyl-nonyl)-6-chromanol-acetat aufgearbeitet.

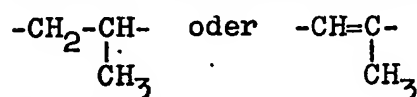
2160103

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Chromanderivaten der allgemeinen Formel



in der Y eine der Gruppen



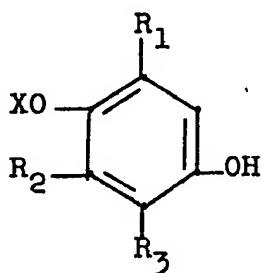
darstellt, n eine ganze Zahl von 0 bis 3 be-

zeichnet, X Wasserstoff, einen Alkanoylrest

oder einen Aroylrest darstellt und R_1 , R_2 und

R_3 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

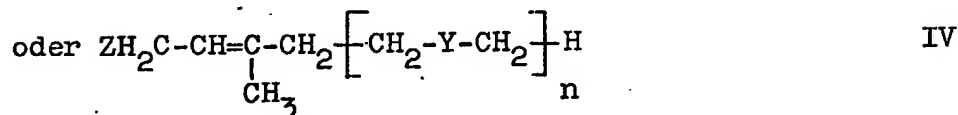
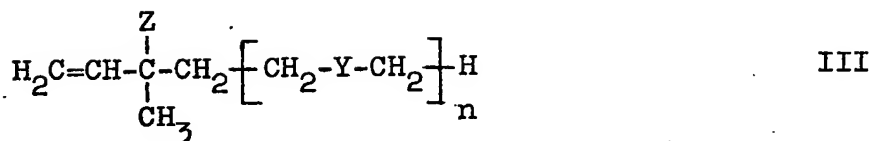
dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der X, R_1 , R_2 und R_3 die oben gegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

2160103



in denen Y und n die oben gegebene Bedeutung haben und Z Halogen oder einen gegebenenfalls durch einen Alkohol verätherte oder gegebenenfalls durch eine Säure veresterte Hydroxylgruppe darstellt,

in Gegenwart von Eisen oder Eisen(II)chlorid und Chlorwasserstoff kondensiert, und dass man das erhaltene Chromanderivat erwünschtenfalls acyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation in Gegenwart von gasförmigem Chlorwasserstoff durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation in Gegenwart von wässriger Salzsäure durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation in Gegenwart eines gegebenenfalls halogenierten aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffes durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation in Gegenwart von Toluol durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation in Gegenwart von Trichloräthylen oder Chlorbenzol durchführt.

209832/1206

BAD ORIGINAL

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Kondensation unter Rückflussbedingungen durchführt.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Trimethylhydrochinon oder ein 6-Alkanoyloxy- oder ein 6-Aroyloxy-derivat dieser Verbindung mit Phytol oder Isophytol kondensiert.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man Trimethylhydrochinon, Isophytol und Eisenpulver in einem Verhältnis von 0,77 Mol/0,75 Mol/0,10 g-Atom einsetzt.